



Pele alógena como curativo biológico de feridas cutâneas de cães. Estudo experimental⁽¹⁾

(Allogeneic skin as biological dressing in cutaneous wounds of dogs. Experimental study)

"Artigo Científico / Scientific Article"

PFBA Lemos^A, EO Costa Neto^B, LSS Andrade^C, VLC Monteiro^B, FCL Maia^D,
VA Silva Júnior^E, MCOC Coelho^{C(*)}

^ADoutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Av. Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, 52171 900 Recife-PE/Brasil.

^BMédico Veterinário Autônomo.

^CSetor de Cirurgia da Área de Clínica do Departamento de Medicina Veterinária (DMV) da UFRPE.

^DÁrea de Patologia do DMV da UFRPE.

^EÁrea de Histologia do Departamento de Morfologia e Fisiologia da UFRPE.

Resumo

As importantes funções da pele, como a proteção do corpo contra diversos agentes do meio ambiente, seja físico, químico, microbiano e/ou parasitário, tem sido estímulo à pesquisa de novos métodos terapêuticos. Objetivando avaliar a aplicação da pele alógena como curativo biológico em lesões cutâneas de cães, foram produzidas 32 feridas, quatro por animal, as quais 16 foram recobertas com curativo não aderente (grupo controle) e 16 com fragmentos de pele provenientes do banco de peles congeladas a -4°C (grupo tratado). As feridas foram avaliadas no dia da cirurgia e ao quinto dia de pós-cirúrgico, onde se realizaram avaliações clínica, bacteriológica, histopatológica e medição do pH das feridas. A pele alógena como curativo biológico em feridas cutâneas de cães favorece o processo cicatricial, com mínima reação inflamatória.

Palavras-chave: curativo, pele, enxerto, cães.

Abstract

The important functions of the skin, as the protection of the body against diverse agents of the environment, either physical, chemical, parasitic and/or microbial, has been the stimulation to the research of new therapeutic methods. Aiming to evaluate the application of the allogeneic skin as biological dressing in cutaneous injuries of dogs, 32 wounds were produced, four per animal, which 16 were re-covered with a not adherent dressing (controlled group) and 16 with fragments of skin proceeding from the bank of frozen skins -4°C (treat group). All the injuries were evaluated in the day of surgery and on the fifth day, when were carried out clinical, bacteriological and histopathological evaluations, and measurement of the wound pH. The allogeneic skin as biological dressing in cutaneous wounds of dogs favors the healing process, with minimum inflammatory reaction.

Key-words: dressing, skin, grafting, dogs.

Introdução

A pele canina compõe-se de duas camadas principais, que funcionam como uma unidade, sendo uma camada externa chamada de epiderme e uma camada interna

denominada de derme. A epiderme divide-se em estrato córneo, espinhoso, granuloso e germinativo. A epiderme é geralmente mais espessa em áreas que não apresentam pelagem abundante, sendo mais delgada nas regiões

⁽¹⁾Trabalho extraído da Dissertação de Mestrado da primeira autora apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

^(*)Autora para correspondência (mcocc@yahoo.com).

^(§)Recebido 02/06/2008 e aceito em 18/12/2008.

com crescimento piloso denso. Sob a epiderme encontra-se a derme; constituída pelos estratos papilar e reticular. A derme se compõe de fibras colágenas (90%), reticulares e elásticas circundadas por substâncias fundamentais mucopolissacarídicas, que formam o principal componente da derme (PAVLETIC, 1996).

Os tecidos lesionados curam-se por regeneração, reparo, ou a combinação destas duas modalidades. Todas as feridas, sejam elas ocluídas com suturas ou tratadas como feridas abertas passam pela mesma sequência de eventos químicos e celulares (POPE, 1996). O processo de cicatrização é caracterizado por uma cascata de eventos celulares e humorais que se iniciam com a coagulação e compreendem a inflamação, a proliferação de fibroblastos e o remodelamento, visando o reparo tecidual e a reposição do colágeno (PEREIRA e ARIAS, 2002).

Quando a oclusão de uma ferida é impossível ou indesejável, a cicatrização ocorrerá por contração e epitelização, caracterizando a cicatrização por segunda intenção (POPE, 1996).

A seleção de um curativo apropriado para favorecer a cicatrização de uma ferida demanda conhecimento das diversas categorias disponíveis, devendo-se entender os princípios de desenvolvimento dos curativos (BOROJEVIC E SERRICELLA, 1999). O tipo de curativo varia com a natureza, localização e tamanho da ferida. A seleção deve ser feita com base nas propriedades físicas de proteção e o tipo de perda cutânea (COELHO et al., 1999).

Os curativos são importantes quando usados de acordo com a fase do processo de cicatrização da ferida. Os aderentes são necessários na fase inflamatória por removerem restos de material necrótico ou estranho e exsudato (CHANDA et al., 1994). Os não aderentes podem ser usados quando a ferida encontra-se no estágio reparativo, com tecido de granulação e uma maior produção de exsudato sanguinolento, podendo ser do

tipo semi-oclusivo ou oclusivo (FALCÃO, 1999).

Os curativos conhecidos como substitutos temporários de pele têm como função principal, a proteção da ferida, prevenindo sua contaminação, diminuindo a dor e a perda de calor e água (PURDUE et al., 1987).

Os curativos biológicos têm sido utilizados nas grandes queimaduras, por evitar perdas de líquidos, eletrólitos e proteínas e por proporcionar em alguns casos, a recuperação total do tecido (BARRETO, 1999).

Visando favorecer o animal e o profissional que o assiste, estudos têm sido desenvolvidos com curativos biológicos a fim de promover uma barreira bacteriana e um microambiente ideal para que a cicatrização ocorra em menor espaço de tempo, com menor custo e sem interferência externa.

Objetivou-se com este trabalho avaliar a aplicação da pele alógena conservada a -4°C, como curativo biológico de feridas cutâneas de cães por um período de cinco dias após a lesão.

Material e Métodos

Foram utilizados oito animais da espécie canina, machos, adultos, sem raça definida e clinicamente sadios, provenientes do Centro de Vigilância Ambiental da Prefeitura da Cidade do Recife. Os cães foram tratados com anti-helmínticos, vacinados contra raiva e permaneceram por um período mínimo de adaptação de 15 dias, no qual foram avaliados quanto à higidez orgânica, através de observação clínica e hemogramas. A alimentação consistiu de ração comercial balanceada para cães, oferecida duas vezes ao dia, e água *ad libitum*.

A pele foi obtida em banco de pele, conservada a -4°C e, após a retirada do seu meio de conservação, foi descongelada em banho-maria a 38°C. Após o descongelamento, os fragmentos foram submetidos a quatro passagens consecutivas em solução fisiológica, com tempo de imersão de cinco minutos para cada passagem para as

três primeiras e de um minuto, na última passagem, antes da aplicação ao leito da lesão.

Os dados dos animais foram protocolados em fichas individuais e anteriormente à cirurgia foram submetidos a exames clínico e hematológico. Após pesagem, procedeu-se à tricotomia da região torácica e, em seguida, o animal recebeu, por via subcutânea, a medicação pré-anestésica com sulfato de atropina na dose de 0,044 mg/Kg e acepromazina na dose de 0,1mg/Kg. Após 15 minutos foi administrado, por via intramuscular, cloridrato de tramadol na dose de 1mg/Kg, encaminhando-se o animal ao centro cirúrgico, onde recebeu, por via endovenosa, cloridrato de quetamina na dose de 10mg/Kg.

Em cada animal foram produzidas quatro feridas na região torácica direita e esquerda, sendo que as duas feridas localizadas no lado direito formaram o grupo controle, denominado de C1 e C2 e receberam o curativo não aderente. As duas feridas do lado esquerdo formaram o grupo tratado, identificado como P1 e P2 e receberam o curativo biológico de pele alógena.

As feridas foram produzidas com auxílio de molde de papel previamente confeccionado e autoclavado, medindo 2,25cm² e distantes entre si por, aproximadamente, 10 cm. As lesões foram realizadas com bisturi, tesoura e pinça. Para o recobrimento das feridas P1 e P2, o curativo biológico, já devidamente tratado, foi recortado e aplicado em toda a área cruenta sem, contudo, ultrapassar as margens da lesão. No lado oposto, as lesões C1 e C2 foram cobertas com curativo não aderente. Todas as feridas foram recobertas com gaze e atadura de crepe e os animais usaram colar elizabetano durante o período experimental.

Conforme metodologia previamente determinada, todas as feridas permaneceram ocluídas durante cinco dias após a cirurgia, não havendo troca dos curativos neste intervalo. No quinto dia, os curativos foram retirados das lesões C1 e P1 e as lesões C2 e P2 aguardaram a queda natural.

As lesões foram avaliadas procurando-se observar hiperemia, edema, secreção, hemorragia, presença de tecido desvitalizado, sensibilidade cutânea ao toque, tecido de granulação e área cruenta. Em relação à quantidade de secreção, elas foram classificadas em ausente - quando não havia secreção no leito da ferida; traços - quando a secreção estava presente em apenas 1/4 do leito da ferida; leve - quando se encontrava presente em 2/4 do leito da ferida; moderada - quando estava presente em 3/4 do leito da ferida e em abundante - quando se encontrava em todo leito da lesão.

As amostras das feridas para avaliação bacteriológica foram coletadas por meio de "swab" no momento da aplicação dos curativos, no quinto dia e quando da queda natural do curativo biológico. As amostras foram semeadas em ágar sangue ovino a 8% e incubadas em estufa bacteriológica a 37° C por 24 horas, para posterior leitura. As bactérias foram classificadas através dos aspectos morfológicos de colônias e morfotintórias do Gram, segundo Carter (1988).

O pH foi aferido com auxílio de fita indicadora de pH sobre o centro da ferida, logo após a produção das lesões e no quinto dia de avaliação.

A avaliação histopatológica foi realizada no 5° dia de pós-operatório. Os fragmentos de pele foram obtidos através da incisão elíptica, abrangendo parte do tecido lesado e parte do tecido sadio e foram submetidos ao processo histológico de rotina, conforme Michalany (1991). As peças foram fixadas em formaldeído 10% (v/v), preparado em solução salina tamponada (PBS 0,01m, pH 7,2) desidratada em concentrações crescentes de etanol, diafanizadas em xilol e incluídas em parafina. Após microtomia, os cortes foram corados pela Hematoxilina-Eosina.

A área foi avaliada através do cálculo pela medição dos diâmetros maior e menor com auxílio de um paquímetro no 5° dia de pós-operatório. Foi utilizada a equação matemática, segundo Prata et al. (1988), onde

A representa a área, R o raio maior e r o raio menor da ferida.

$$A = \pi \cdot R \cdot r$$

Resultados e Discussão

Nas avaliações clínicas das feridas observaram-se a presença de hiperemia em 25% das lesões do grupo tratado e 31,25% do grupo controle, edema circunscrito à área da lesão em 6,25% no grupo tratado e em 12,5% no grupo controle e sensibilidade ao toque em 6,25% das feridas do grupo tratado. Estas reações inflamatórias, consideradas como fisiológicas, são pré-requisitos à cicatrização e correspondem à fase inflamatória que é caracterizada pelo aparecimento de rubor, calor, turgor e dor, mediada pela ação da bradicinina e cinina (MODOLIN, 1992; KOOPMANN, 1995). Foram observadas áreas de necrose e odor fétido em, respectivamente, 6,25% e 12,5% das feridas do grupo tratado.

A presença de crosta de coloração enegrecida foi observada em 37,5% das lesões do grupo tratado e 43,75% do grupo controle. A crosta em uma ferida não é considerada pré-requisito para a cicatrização (STRACHAN, 1996) e pode apresentar vantagens e desvantagens para a evolução do processo. A crosta é formada pela dessecação da superfície da ferida e funciona como uma barreira física protegendo-a de contaminação, servindo também como bandagem natural à homeostase (FITCH e SWAIM, 1995). Porém, a espessura da crosta pode interferir no processo de cicatrização por dificultar a oxigenação local (STRACHAN, 1996) e a migração do epitélio que se desenvolve abaixo dela, de modo que as células epidérmicas precisem secretar enzimas proteolíticas a fim de dissolver a base da estrutura da crosta e prosseguir a epitelização (POPE, 1996). Além disso, a formação de crosta pode favorecer a migração profunda das células epidérmicas, com consequente formação de uma cicatrização esteticamente menos aceitável.

Os curativos oclusivos impedem a formação de crostas, por diminuir a perda de água e essa umidade da superfície da ferida ocluída favorece à migração das células epidérmicas, acelerando as fases do processo cicatricial. O uso do curativo biológico não favoreceu o surgimento de crosta, mantendo a umidade da lesão, sendo esta propriedade considerada desejável.

Verificou-se sangramento em 68,75% das feridas do grupo tratado, provavelmente, devido ao traumatismo provocado na retirada dos curativos para avaliação e lesionando os vasos neoformados. Resultados semelhantes foram observados por Aceto (2002), que verificou discretos sangramentos durante as trocas dos curativos, principalmente sobre o leito da ferida. Oliveira e Alvarenga (1998) não observaram sangramento nas trocas de curativos de âmion. A nutrição do enxerto pode ser por meio da embebição plasmática, ocorre através da absorção de exsudato do leito do receptor (não existe circulação), inosculação, por meio de conexão direta dos vasos do leito com o enxerto e por neovascularização, ocorre através da penetração de vasos do leito diretamente na derme do enxerto (BRAUER e CONVERSE, 1964). É mais comum que ocorra a formação das anastomoses vasculares em 48 horas após a enxertia, porém, pode ocorrer em 24 horas. No grupo controle foi evidenciado sangramento em 6,25% das lesões, sendo decorrente de provável intercorrência no momento da avaliação.

A secreção estava presente em 50% das feridas tratadas, sendo de coloração amarelada, possivelmente em decorrência da oclusão da ferida pelo curativo, criando uma proteção física que impediu a penetração e multiplicação de microrganismos do meio externo no leito da ferida. No grupo controle observou-se a presença de secreção em 100% das feridas, de coloração amarela esverdeada. A Figura 1 ilustra a frequência relativa das quantidades de secreção nas feridas de ambos os grupos.

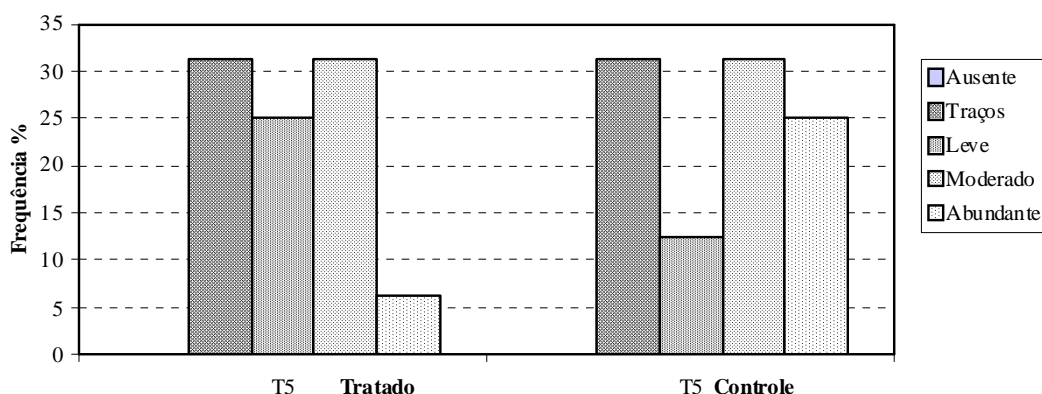


Figura 1 - Frequência relativa da quantidade de secreção nas feridas, dos grupos tratados e controle, no 5º dia de pós-operatório.

Com relação às avaliações bacteriológicas foi verificado que não houve crescimento bacteriano nas amostras coletadas no momento da cirurgia (To), possivelmente, devido à atividade da clorexidina utilizada como anti-séptico neste experimento. A clorexidina e seus derivados são comprovadamente agentes bactericidas de amplo espectro, possuem atividade residual prolongada, manutenção da atividade antibacteriana em presença de matéria orgânica e baixa reação residual (LEE et al., 1988; PHILLIPS et al., 1991; SWAIM et al., 1991). Observou-se crescimento bacteriano de *Staphylococcus* sp e *Bacillus* sp em todas as feridas de ambos os grupos no 5º dia de evolução pós-cirúrgica (Figura 2). Estas bactérias encontram-se na flora cutânea como residentes ou transitórias, podendo migrar para o leito da ferida e tornarem-se contaminantes ou infectantes (CONCEIÇÃO e FABRIS, 2000). A presença de infecções prejudica a cicatrização de feridas por provocar o afastamento das bordas, a exsudação, a redução do suprimento vascular e o aumento da resposta celular e, como

consequência, o retardo da fase inflamatória do processo de cura, visto que bactérias são também produtoras de collagenase (STASHAK, 1990). Os curativos biológicos protegem a ferida e mantêm o controle microbiano em virtude de sua capacidade de aderência na superfície das feridas. O ambiente úmido criado entre o curativo e a ferida poderia favorecer a proliferação de bactérias, porém o uso de curativos oclusivos reduz o índice de infecção, sendo a incidência de infecção com o uso de curativos oclusivos e não oclusivos, respectivamente, de 2,6% e 7,1%. O ambiente formado com a oclusão da ferida propicia a ação dos mecanismos de defesa do hospedeiro, além de funcionar como uma barreira contra a penetração de microrganismos externos em direção à ferida (MENEZES et al., 2008). As feridas cutâneas de qualquer etiologia oferecem um ambiente favorável para o crescimento bacteriano, todavia, a presença ou ausência de microrganismo na lesão não determina sua influência no processo cicatricial, quando é rompido o equilíbrio entre os fatores de resistência do hospedeiro (BOWLER, 1998).

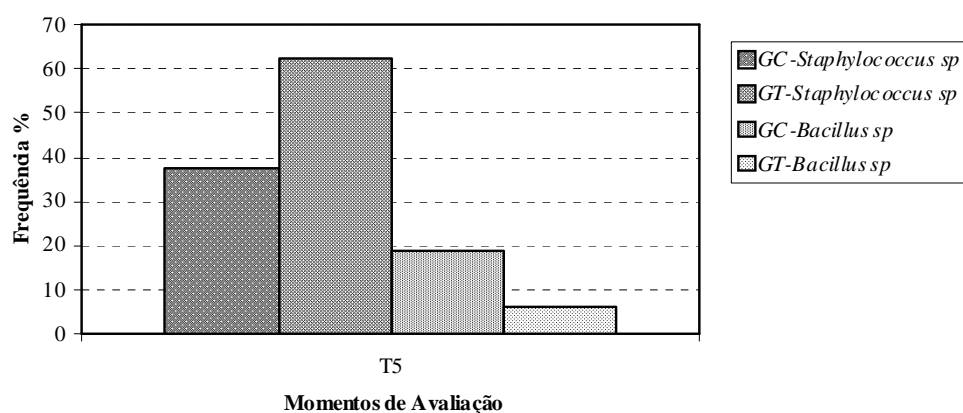


Figura 2 - Frequência relativa de bactérias isoladas das feridas dos grupos controle e tratado, no 5º dia de avaliação.

O pH médio das feridas no momento da cirurgia foi de 7,12 e 6,94 e no 5º dia do pós-operatório foi de 7,07 e 7,56, respectivamente, nos grupos controle e tratado (Figura 3). A pele lesionada apresentou alterações no seu pH fisiológico, tornando-se tornando-se levemente alcalina. O pH neutro

encontrado neste estudo pode denotar que não havia número de bactérias suficientes para alterar o meio e intervir no processo de cicatrização. De acordo com Menezes (2001) em estudos com feridas de diversas causas, também obteve o seu pH variando entre neutro e alcalino.

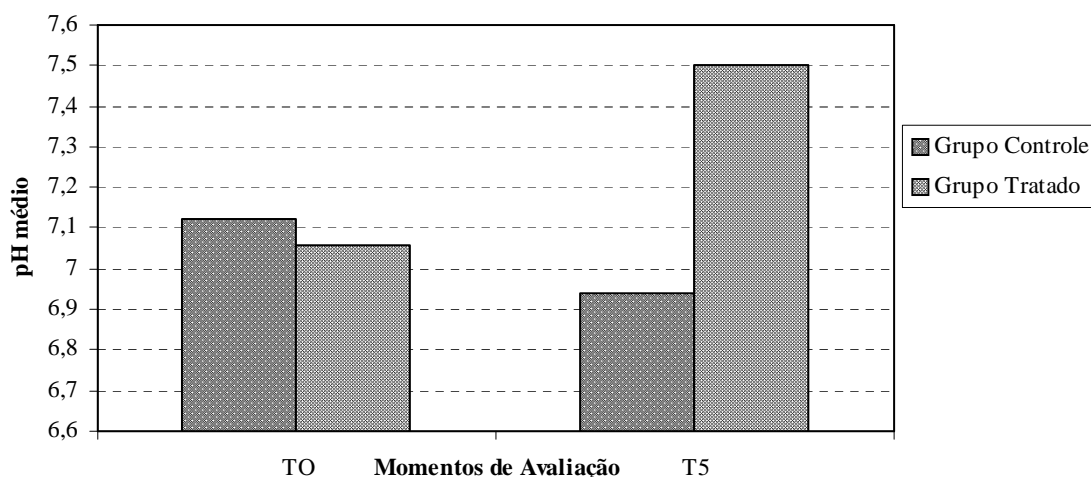


Figura 3 - Valor médio do pH aferido nas feridas dos grupos controle e tratado no pré-operatório (To) e ao 5º dia de pós-operatório (T₅).

Na avaliação da área das feridas verificou-se que o valor médio da área das lesões foi de 2,25 cm² em ambos os grupos no

momento da cirurgia, reduzindo para 1,52 cm² no grupo controle e 1,43 cm² no grupo tratado, ao 5º dia de pós-operatório (Figura 4).

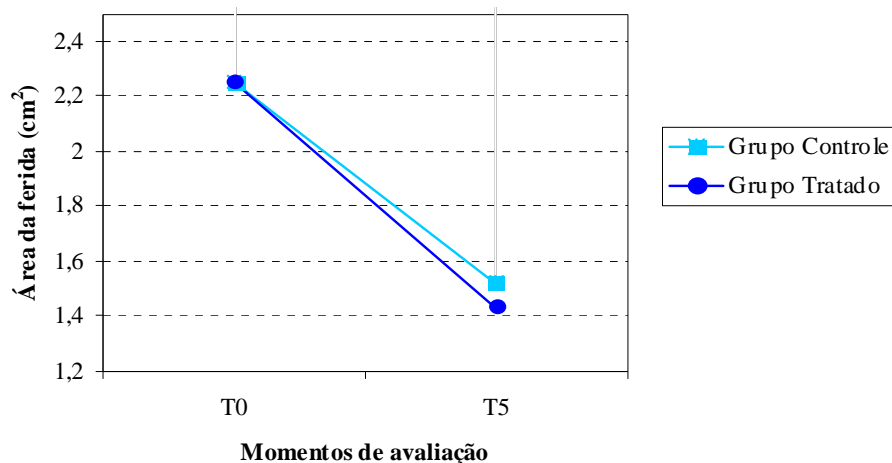


Figura 4 - Valor médio das áreas das feridas dos grupos controle e tratado.

Nas avaliações histolopatológicas observou-se que as feridas do grupo controle apresentaram reação inflamatória aguda intensa, com infiltrado de polimorfonucleares, presença de mononucleares, macrófagos e poucos linfócitos, enquanto as feridas do grupo tratado apresentaram uma reação inflamatória discreta com presença de polimorfonucleares e macrófagos. Nas feridas do grupo controle havia fibroblastos ativos na área profunda da ferida e remodelação do colágeno, salientando-se que em 18,75% das feridas deste grupo havia a presença de pus. As feridas do grupo tratado apresentaram a presença de fibroblastos ativos, reabsorção do colágeno, presença de fibrina entremeada entre as fibras colágenas e aderência entre a lesão e o curativo biológico em 6,25% das feridas, devido ao depósito de fibrina. O curativo biológico oclusivo, provavelmente, favoreceu a evolução do processo cicatricial, como demonstrado pela diminuição dos polimorfonucleares, aumento da vascularização e presença de fibroblastos. O prolongamento da fase inflamatória da cicatrização influencia a fase de fibroplasia, ou seja, quanto mais prolongada a fase inflamatória, mais tarde começa a deposição dos fibroblastos na região.

Os resultados permitem concluir que a pele canina pode ser utilizada como curativo oclusivo por diminuir a presença de crosta e de microrganismos e de provocar reação inflamatória mínima, bem como que o curativo biológico produzido de pele alógena pode ser utilizado em feridas cutâneas de cães como opção de tratamento.

Referências

- ACETO, M.L. **Uso de membrana amniótica e pericárdio canino como curativo biológico e na preparação do leito da ferida receptor para enxertia cutânea autóloga: Estudo experimental em cães**. 2002. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco.
- BARRETO, M. **Pele pode entrar na lista de órgãos para doação**. Jornal do Commercio, Recife, 27 jun. Caderno Cidades, p.6. 1999.
- BOROJEVIC, R.; SERRICELLA, P. Prótese viva de pele humana. **Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento**, n.7, p.16-18, 1999.
- BOWLER, P. The anaerobic and aerobic microbiology of wounds: A review. **Wounds**,

v.10, n.6, p.170-178, 1998.

BRAUER, R.O.; CONVERSE, J.M. Transplantation of skin. In: CONVERSE, J.M. **Reconstructive Plastic Surgery**. Philadelphia: Saunders, v.1, p.21-80, 1964.

CARTER, G.R. **Fundamentos de bacteriologia e micologia veterinária**. São Paulo: Roca, 1988. 266p.

CHANDA, J. et al. Use of glutaraldehyde-gentamicin-treated bovine pericardium as a wound dressing. **Biomaterials**, v.15, n.1, p.68-70, 1994.

COELHO, M.C.O. et al. **Contração de feridas após cobertura com substitutos temporários de pele**. *Ciência Rural*, v.29, n.2, p.297-303, 1999.

CONCEIÇÃO, L.G.; FABRIS, V.E. Piodermite canina: Etiopatogênese, diagnóstico e terapia antimicrobiana sistêmica. Uma breve revisão. **Bicho on Line**, Jul 2000. Disponível em:<http://www.bichoonline.com.br/artigo/gc_ao_0012.htm>.

FALCÃO, S.C. **Estudo experimental sobre o uso da pele de rã (*Rana catesbiana*) como curativo biológico oclusivo em feridas cutâneas produzidas em cães**. 1999. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

FITCH, R.B.; SWAIM, S.F. The role of epithelialization in wound healing. **The Compendium Continuing Education**, v.17, n.2, p.167-177, 1995.

KOOPMANN, C. Cutaneous wound healing. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v.28, n.5, p.835-845, 1995.

LEE, A.H. et al. Effects of Chlorhexidine diacetate, povidone-iodine and polyhydroxine on wound healing in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.24, p.77-84, 1988.

MENEZES, F.F. **Curativo temporário de pele conservado em glicerol 98% em feridas cutâneas de cães (*Canis familiaris*)**. 2001. 56f. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

MENEZES, F.F. et al. Avaliação clínica e aspectos histopatológicos de feridas cutâneas de cães tratadas com curativo temporário de pele. **PUBVET**, v.2, n.4, 2008.

MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica**. 2.ed. São Paulo: Michalany, 1991. 277p.

MODOLIN, M. Enxertos de pele. In: RAIA, A.A.; ZERBINI, E.J. **Clínica Cirúrgica Alípio Corrêa Netto**. 4.ed. São Paulo: SARVIER, v.1, p.153-157, 1992.

OLIVEIRA, V.A.; ALVARENGA, J. Membrana amniótica preservada em glicerina no reparo de feridas cutâneas de membros locomotores de eqüinos. **Ciência Rural**, v.28, n.4, p.623-628, 1998.

PAVLETIC, M.M. Pele. In: BOJRAB, M.J. **Mecanismo da Moléstia na Cirurgia dos Pequenos Animais**. São Paulo: Manole, p.184-197, 1996.

PEREIRA, A.M.; ARIAS, M.V.B. Manejo de feridas em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, v.7, n.38, p.33-42, 2002.

PHILLIPS, M.F. et al. Chlorhexidine diacetate versus povidone-iodine for preoperative preparation of the skin: a prospective randomized comparison in dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.27, p.105-108, 1991.

POPE, E. Skin healing In: BOJRAB, M. **Diseases Mechanism In small animal surgery**. 2.ed. London: Philadelphia, p.152-155, 1996.

PRATA, M. et al. Uso tópico do açúcar em ferida cutânea. Estudo experimental em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.3, n.2, p.43-48,

1988.

PURDUE, G. et al. Biosynthetic skin substitute versus frozen human cadaver allograft for temporary coverage of excised burn wounds. **The Journal of Trauma**, v.27, n.2, p.155-157, 1987.

STASHAK, T.S. Advances in wound management. In: WHITE, N.A.; MOORE, J.N. **Current Practice of Equine Surgery**.

Philadelphia: Lippincott, p.34-43, 1990.

STRACHAN, D. Topical therapy of wounds. **Australian Veterinary Practitioner**, v.13, n.1, p.69-74, 1996.

SWAIM, S.F. et al. Evaluation of surgical scrub and antiseptic solutions of surgical preparation of canine paws. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.198, p.1941-1945, 1991.